

Шейх Мухаммад Муала, В. И. Новикова

## ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПНЕВМОНИИ КАК ОСНОВНОЙ МОДЕЛИ АЛЛЕРГИИ К МИКРОБАМ

Витебский государственный  
медицинский университет

*Изучена клинко-иммунологическая эффективность комплексной схемы иммунореабилитации детей с хронической пневмонией. Показано, что у детей с хронической патологией легких имеют место нарушения в фенотипе лимфоцитов, а также прогрессирующая бактериальная сенсibilизация. Ронколейкин и рибомунил, примененные последовательно, опосредуют иммунокорригирующие и вакцинирующие эффекты в динамике и катамнезе 9 месяцев после обострения хронической пневмонии, а кетотифен, использованный на заключительном этапе, выполняет роль неспецифического гипосенсибилизатора по отношению к причинно-значимой флоре.*

Для хронической пневмонии у детей, так же как и у взрослых пациентов, характерны: относительность иммунитета, стабильные иммунодефициты (приобретенные и индуцированные в ходе предшествующих заболеваний и их терапии), полиморфизм клиники, обусловленный действием медиаторов воспаления и инфекционно-аллергических процессов, хроническое течение с чередованием периодов обострений и ремиссий, выраженное провоцирующее влияние внешних факторов. Морфологическая основа изменений - инфильтрация аллергического и инфекционного генеза, последовательная миграция полинуклеаров и лимфоцитов, образование эпителиоидных клеток, фибробластов с исходом в фиброз, а иногда - в некротизацию или нагноение. Наличие аллергического компонента в патогенезе хронического воспаления наводило многих исследователей на мысль о необходимости стимуляции иммунитета, а также о десенсибилизирующем лечении, при этом вопрос остается дискуссионным до сих пор [3, 4, 9, 11].

В практике врачей педиатров существует следующий подход: при терапии обострений хронической пневмонии использовать иммунокорригирующие средства при наличии дефектности и дисбаланса по показателям иммунного статуса [6, 7, 12, 13, 14].

Чаще всего речь идет об использовании иммуномодулирующих препаратов типа тималина, плазмолла, а также некоторых адаптогенов растительного происхождения. По-нашему мнению, в каждом конкретном случае должен решаться вопрос удельного веса аллергического и инфекционного компонентов воспаления в патогенезе хронического заболевания; соответственно, унифицированного протокола иммуномодулирующей терапии хронических заболеваний, пригодного для всех детей, не существует. Известно, что аллергический компонент в преобладающем большинстве случаев связан не с поступлением аллергенов извне, а с длительным персистированием патогенных и условно-патогенных микробов на слизистых с проникновением их на различную глубину в ткани. В таких случаях защитный барьер секреторного IgA становится малоэффективным.

**Цель исследования:** оценить клинко-иммунологическую эффективность последовательного применения ронколейкина, рибомунила и кетотифена у детей с хронической пневмонией. Предложенная нами схема трехкомпонентной иммунореабилитации детей с хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, заключающаяся в последовательном применении ронколейкина, рибомунила и кетотифена, обуславливает патогенетическую реабилитацию. При этом ронколейкин завершает рутинную иммунокоррекцию в периоде ремиссии хронической пневмонии, рибомунил - иммуномодулятор периода ремиссии, кетотифен - мембраностабилизирующий препарат. Вакцинация рибомунилом одновременно приводит к десенсибилизации к инфекционным аллергенам, что положительно отражается на уровне пассивной сенсibilизации гранулоцитов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были дети с хронической пневмонией в возрасте 9-15 лет ( $n=16$ ). Диагноз основывался на данных анамнеза, клинического обследования, рентгенографии, функциональных методах исследования. Морфологическим эквивалентом хронической пневмонии у 9 детей был деформирующий бронхит, у 7 детей - пневмосклероз, прогрессирующий с каждым эпизодом пневмонии.

Для характеристики фенотипа лимфоцитов использовали иммуноферментный анализ с моноклональными антителами к маркерам CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>22</sub>, CD<sub>25</sub>. Сенсибилизацию к бактериальным аллергенам определяли в реакции повреждения гранулоцитов с оценкой результатов по проникновению в клетки суправитального красителя [10].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Катамнестическое наблюдение и иммунологическое обследование проведено у всех 16 детей в сроке 3-х и 9-ти месяцев после обострения. Результаты исследования параметров иммунного статуса приведены в табл. 1, рис. 1.

Как видно из приведенных данных, хроническая пневмония - это стабильное иммунодефицитное состояние по тем или иным показателям в системе иммунитета. И все же при сравнении результатов использованного нами комплекса (ронколейкин, рибомунил, кетотифен в вышеуказанных дозах в сроках катамнеза близко к году после последнего обострения) отмечается иммунологическая эффективность по показателям CD<sub>3</sub>, CD<sub>25</sub>. При анализе амбулаторных карт за последующие 8 месяцев нами выявлено, что в контрольной группе очередное обострение пневмонии проявилось у 4 детей из 7, а 3 ребенка имели эпизоды острых респираторных заболеваний до 4-х раз в год. В опытной группе обострение хронической пневмонии произошло у 1 ребенка через 12 месяцев после предшествующего заболевания, у 3-х детей имели место повторные ОРЗ до 3 раз за год (в осенне-

зимний сезон). В совокупности полученные сведения говорят также и о клинической эффективности вышеуказанной ИКТ.

В сравнительном аспекте данные о снижении сенсибилизации к бактериальным аллергенам получены у 9 детей опытной группы. Контрольная группа составила 5 детей. Исходя из полученных нами данных, подобран наиболее показательный спектр бактериальных аллергенов из 3-х компонентов (аллерген стафилококка золотистого, *Proteus mirabilis*, пневмококка группового и *Candida albicans*). Реакция повреждения гранулоцитов с учетом степени проникновения суправитального красителя выполнена в динамике лечения после применения каждого компонента лечебного комплекса и в катамнезе 9 месяцев после обострения хронического процесса. Исследования в контрольной группе произведены в аналогичные сроки. Результаты приведены в табл. 2 и 3.

Как видно из представленных данных, уровень бактериальной сенсибилизации в результате проведенной ИКТ значительно снизился, причем снижение в опытной группе детей, получивших комплекс иммуновосстановительного лечения, является статистически достоверным по сравнению с исходными данными, что, по всей вероятности, также подтверждает взаимосвязь аллергии и иммунитета. В этой связи вопрос, что первично в патогенезе хронического воспаления (на стадии уже сформированной нозологической формы) - индукция иммунодефицита или прогрессирующая бактериальная сенсибилизация, принципиального значения не имеет. Для практического здравоохранения постулируется необходимость купировать имеющую место измененную иммунологическую реактивность, что включает в себя воздействие на иммунный статус и влияние на уровень инфекционной аллергии при хроническом процессе. Это подтверждается сравнением результатов исследования степени сенсибилизации у детей с хроническими пневмониями, получавшими только ронколейкин; ронколейкин и рибомунил; ронколейкин, рибомунил и ке-

тотифен и получавших только кетотифен. Ни в одном из указанных случаев, кроме ИКТ, существенного снижения цитотоксического индекса, отражающего пассивную сенсibilизацию гранулоцитов, получено не было. Типичный пример приведен на рис. 2 и в табл. 3. В целях стандартизации выбраны примеры исследования детей одинакового возраста и с приблизительно равнозначными антропометрическими данными.

Таким образом, воздействие только на аллергическую настроенность является недостаточным для существенного снижения уровня бактериальной аллергии, так же как иммунокорригирующая терапия при хроническом воспалении хотя и является базисной по патогенезу заболевания, недостаточна для стабилизации достигнутого результата, так как остающаяся сенсibilизация продолжает играть роль провоцирующего фактора, и, по всей вероятности, при определенных условиях может являться пусковым механизмом рецидива. В данном исследовании мы не претендуем на оптимальность предложенного комплекса ИКТ (то есть не настаиваем на том, что именно используемые нами препараты являются оптимальными для иммунокоррекции), но в то же время считаем, что как для профилактики, так и для лечения заболеваний с хроническим вариантом течения следует использовать препараты, работающие на субпопуляционном и функциональном уровне, с обязательным проведением заключительного мембраностабилизирующего лечения.

### ВЫВОДЫ:

1. При хронической пневмонии у детей в патогенезе заболевания важную роль, наряду с иммунными механизмами, играет нарастающая бактериальная сенсibilизация, которые взаимосвязанно формируют патологически замкнутый круг, дополняя и усиливая друг друга.

2. Ронколейкин и рибомунил, примененные последовательно в совокупности оказывают иммунокорригирующее действие и опосредуют эффект вакцинации по отношению к возбудителям заболевания.

3. При комплексной иммунотерапии на заключительном этапе требуется обязательное мембраностабилизирующее лечение одним из антимадиаторных препаратов, который в конечном итоге выполнит еще и функцию неспецифического гипосенсibilизатора.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баккрадзе М.А., Ефимова А.А., Таточенко В.А. Хронические неинфекционные заболевания у детей и факторы, определяющие их развитие// Российский педиатрический журнал .- 1998.-№2.- С.46-49.
2. Борисова А.М. Применение высокоэффективного иммуномодулятора рибомунила для лечения и профилактики бронхолегочных заболеваний. Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунокоррекции.- М., 1997.- С.182-189.
3. Земсков А. М., Караулов А. В. Комбинированная иммунокоррекция.- М., 1996.-260с.
4. Егорова В. Н., Смирнов М. Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием ронколейкина - рекомбинантного интерлейкина-2 человека. // Terra Medica, 1999.-№2. - С. 15-17.
5. Каганов С. Ю. Розинова Н. Н., Нестеренко В. И. Хронические бронхолегочные болезни у детей как проблема современной педиатрии // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-1998.- Т.43, №1.- С.10-17.
6. Климанская Е.В., Возжаева Ф.С., Андриющенко Е.В., и др. Стратегия и тактика лечения хронических воспалительных заболеваний легких у детей// Российский педиатрический журнал .-1998.-№1.- С.22-25.
7. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Заплатников А.Л. и др. Иммунокорригирующая терапия часто и длительно болеющих детей.- М., 1998.-С.32-35.
8. Котов В. С. Грибковая сенсibilизация при аллергических заболеваниях легких у детей// Российский вестник перинатологии и педиатрии .-2000.-№6.- С.30-34.

9. Макаревич А. Е. Заболевания органов дыхания.- Мн., 2000.-С.33-38.
10. Новиков Д. К., Новикова В. И. Оценка иммунного статуса.- М., 1996.- 210 с.
11. Ройт А., Брострофф Д. Ж., Мейл Д. Иммунология " Мир".- 2000.-580 с.
12. Rijcken., Briton J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive disease. Rd. By D. S. Postma, N, N, Siafacus // Tur. Respir. Monograph.-1998, Vol.3.-P.41-74.
13. Spertini F. Assessment of pulmonary immunity in recurrent respiratory tract infections //Eur. Respir. Rev. – 1996. – Vol. 6, №36. – P.157-162.
14. Yoshizawa Y., Ohtani Y., Hauakawa H. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan a nationwide epidemiologic survey //J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. - Vol. 315. – 20p.

#### *SUMMARY*

*SHAIKH MOHAMMAD MUALA,  
V. I. NOVIKOVA*

#### IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC PNEUMONIA AS A BASIC MODEL OF ALLERGY TO MICROORGANISMS

The clinical-immunological efficiency of complex scheme of immunorehabilitation of children with chronic pneumonia was studied. It was shown, that children with chronic lungs pathology have disturbances in lymphocytes phenotype and progressive bacterial sensibilization. Ronkoleukin treatment followed by ribomunil treatment mediate immunocorrective effects and effects of vaccination in dynamics and during 9 months after last worsening of chronic pneumonia. Ketotifen applied on a last stage of treatment was the non-specific hyposensibilizer for causative flora.

Таблица 1

Характеристика фенотипа у детей с хроническими пневмониями  
в динамике иммуновосстановительного лечения

Период наблюдения	% лимфоцитов с рецепторами для:			
	CD <sub>4</sub>	CD <sub>3</sub>	CD <sub>8</sub>	CD <sub>22</sub>
Разгар заболевания	30±3,5*	33±4,0**	20±2,5**	14±1,5**
Ронколейкин, рибомунил, кетотифен	41±2,5	53±5,5	21±3,0	19±1,5
3 месяца после терапии	43±3,0	56±4,5	23±3,5	24±5**
9 месяцев катамнеза после ИКТ	38±2,2**	49±5,0*	20±2,5	16±3,5
9 месяцев катамнеза без ИКТ	34±3,5	39±4,0*	19±3,0	13±2,5

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении показателей опытной и контрольной группы в катамнезе 9 месяцев.

\*\* -  $p < 0,05$  при сравнении исходных данных в разгаре болезни и в период катамнеза внутри опытной группы.

Таблица 2

Влияние комплексного ИКК-лечения на степень бактериальной сенсибилизации у  
детей с хронической пневмонией

Аллерген	ЦИ				
	Исходные данные	После ронколейкина	После рибомунилы	После кетотифена	Катамнез 9 мес.
Стафилококк	0,37±0,06	0,32±0,09	0,36±0,08	0,29±0,07*	0,19±0,09
Протей	0,31±0,09	0,34±0,08	0,33±0,07	0,27±0,06	0,2±0,08
Пневмококк	0,31±0,07	0,34±0,07	0,34±0,09	0,25±0,09	2,21±0,08*
Кандида	0,42±0,12	0,38±0,09	0,37±0,09	0,34±0,09*	0,26±0,07*

Примечание: \*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными.

Таблица 3

Динамика бактериальной сенсибилизации при традиционном лечении детей  
с хроническими пневмониями

Аллерген	ЦИ			
	Исходные данные	Период клинического улучшения	Клиническое выздоровление	Катамнез 9-10 месяцев
Стафилококк	0,38±0,09	0,42±0,09	0,36±0,08	0,33±0,09
Протей	0,34±0,09	0,37±0,1	0,39±0,09	0,31±0,08
Пневмококк	0,31±0,08	0,35±0,09	0,39±0,1	0,37±0,09
Кандида	0,43±0,1	0,42±0,1	0,39±0,09	0,34±0,06*

Примечание: \*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными.

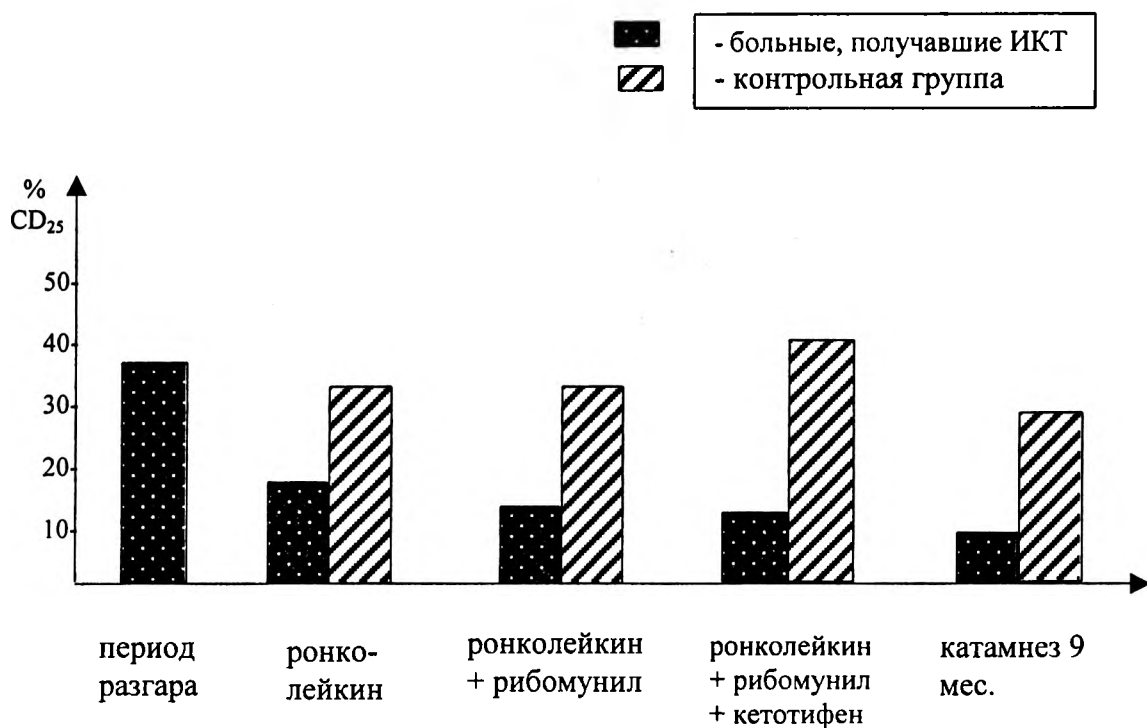
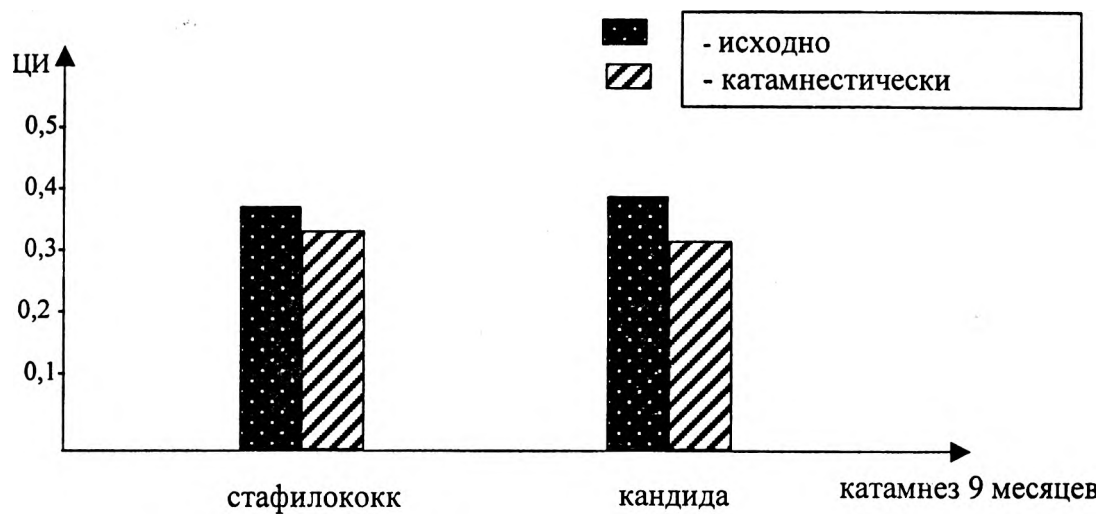


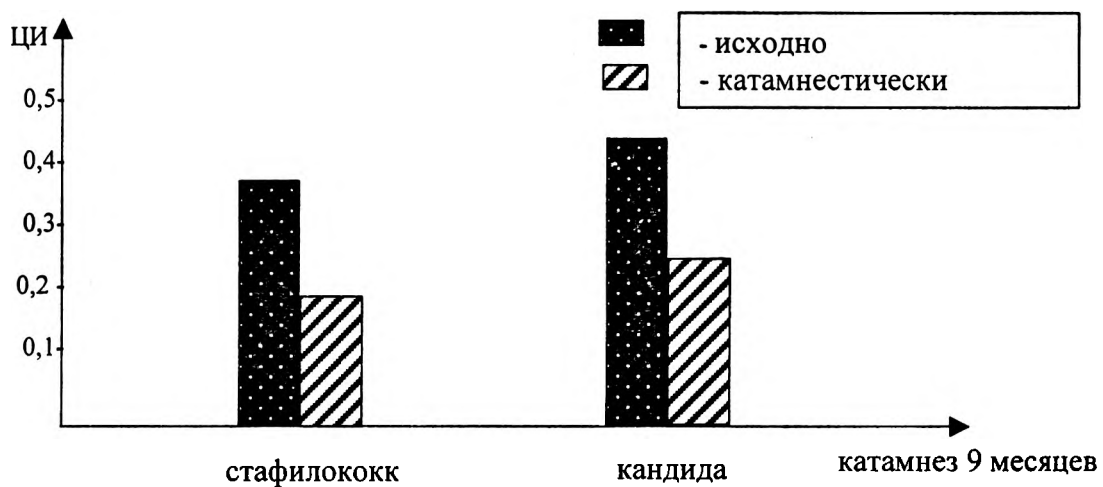
Рис. 1. Динамика экспрессии ИЛ2-рецепторов Т-лимфоцитов при проведении иммунокорригирующего лечения

Примечание:

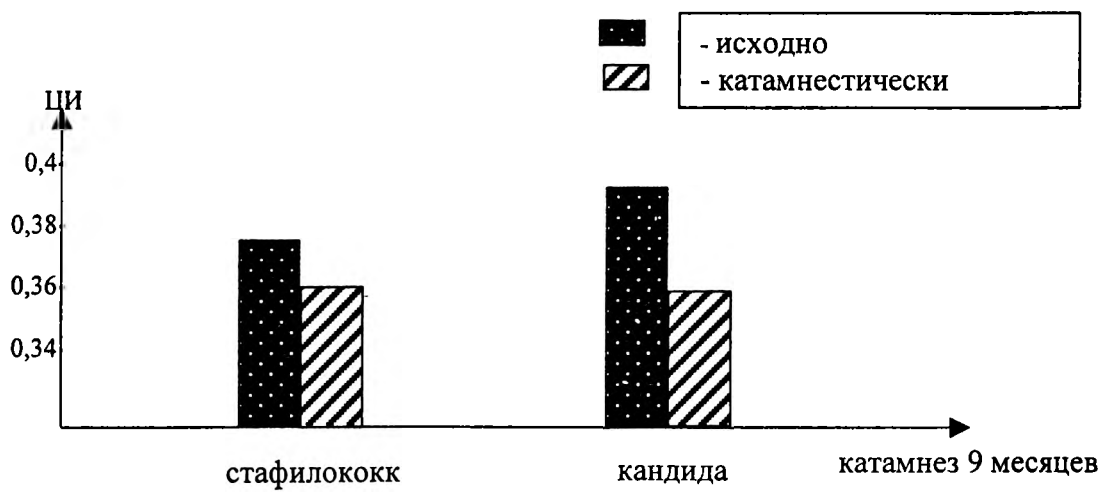
- - показатели контрольной группы детей, не получавших иммуновосстановительное лечение (идентичные сроки), n = 7.
- ▨ - показатели экспрессии ИЛ2-рецепторов Т-лимфоцитов с использованием ИКТ,  $p < 0,02-0,05$  при сравнении опытной и контрольной



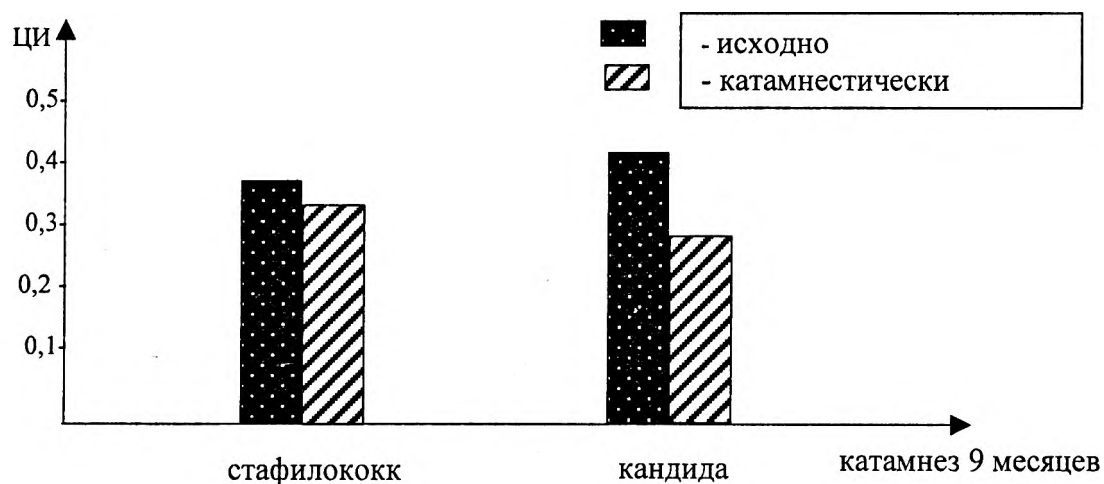
#### А. ИКТ - ронколейкин + рибомунил



#### Б. ИКТ - ронколейкин + рибомунил + кетотифен



#### В. ИКТ - кетотифен



Г. ИКТ - ронколейкин

Рис. 2. Сравнительный анализ бактериальной сенсibilизации к аллергену стафилококка и кандид у больных с различными подходами к терапии хронических пневмоний (пример 4-х детей 10-11 лет)